

12.5 VI.2 DELOMRÅDEN AV EN OFFENTLIG SAMMANFATTNING

12.5.1 VI.2.1 Översikt av sjukdomsepidemiologin

Bröstcancer förekommer globalt hos 10–12 % av kvinnor och är vanligare hos äldre kvinnor. På ytan av vissa cancerceller finns proteiner som kallas HER2. Dessa proteiner kan motta kemiska signaler som stimulerar tillväxt. Cancer med HER2 på cellytan kallas HER2-positiv cancer. Cirka 20 % av alla bröstcancerfall är HER2-positiva.

Årligen konstateras globalt cirka 264 000 nya fall av HER2-positiv bröstcancer. Vid cirka 5 % av dessa fall konstateras att cancer har metastaserat (har spridits till andra delar av kroppen). Cancer som har spridits till närstående organ kallas lokalt avancerad. HER2-positiv cancer kan vara mera aggressiv än andra typer av bröstcancer.

Det finns inte någon viss behandling mot metastaserad HER2-positiv bröstcancer. I behandlingsriktlinjer rekommenderas tidig administrering av ett anti-HER2-läkemedel för patienter med denna sjukdom. Tre andra HER2-specifika läkemedel är godkända inom EU: trastuzumab (Herceptin), pertuzumab (Perjeta) och lapatinib (Tyverb).

12.5.2 VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Den primära studien som stöder användning av trastuzumab emtansin (Kadcyla™) vid behandling av HER2-positiv metastaserad bröstcancer kallades EMILIA-studien (eller TDM TDM4370g/BO21977). Studien omfattade totalt 991 patienter med obotlig HER2-positiv lokalt avancerad bröstcancer eller icke-resektabel metastaserad bröstcancer som tidigare fått behandling med trastuzumab eller kemoterapi med en taxan. Patienterna randomiserades att få antingen Kadcyla™ (495 patienter) eller kemoterapi med lapatinib och capecitabin (496 patienter).

I EMILIA-studien bedömdes hur länge det tog innan cancer började sprida sig hos hälften av patienterna i varje grupp (kallas progressionsfri överlevnad). Patienterna som behandlats med Kadcyla levde 9,6 månader utan att deras sjukdom förvärrades, jämfört med 6,4 månader för patienter som behandlats med lapatinib och capecitabin. I en senare analys konstaterades också att patienterna som behandlats med trastuzumab emtansin hade betydligt bättre totalöverlevnad med en 31,8 % minskning i risk att dö jämfört med lapatinib och capecitabin. Mediantid för överlevnad var 25,1 månader hos patienter som behandlats med lapatinib och capecitabin jämfört med 30,9 månader hos patienter som behandlats med trastuzumab emtansin. Studien TDM4370g/BO21977 pågår fortfarande.

12.5.3 VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Nyttan av behandlingen med Kadcylla påvisades i EMILIA-studien oberoende av patientens ålder, ras, sjukdomens svårighetsgrad eller tidigare behandling. Patienter i åldern 75 år och äldre verkar ha större nytta av kombinationsbehandling med lapatinib och capecitabin jämfört med Kadcylla, men inga säkra slutsatser kan dras på grund av begränsat antal patienter.

12.5.4 VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Tabell 91 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Risk	Vad man vet	Möjlighet att förebygga
Viktiga kända risker		
Lunginflammation (interstitiell lungsjukdom/akut andnödssyndrom)	Interstitiell lungsjukdom/akut andnödssyndrom är en inflammation i lungvävnaden som ger andningssvårigheter som andnöd (antingen vid vila eller vid någon typ av aktivitet), hosta eller hostattacker med torr hosta. Riskfaktorer för dessa inflammationer är bl.a. tidigare lungsjukdomar, strålbehandling eller kemoterapi. I kliniska studier förekom dessa händelser hos cirka 1 % av patienterna efter behandling med Kadcyła™, och en patient avled på grund av dem.	Man känner inte till metoder med vilka lungskadorna kan förhindras. Patienter som har en lungsjukdom eller som har en omfattande tumör som spridit sig till lungorna, och därmed från tidigare har en lungskada, kan löpa större risk för svårgradiga lungreaktioner. Läkare varnas i Kadcyła™-preparatets produktresumé för att allvarliga lungsjukdomar kan förekomma hos patienter som behandlas med Kadcyła™. Läkare uppmanas avsluta Kadcyła™-behandlingen om patienten har interstitiell lungsjukdom eller lunginflammation.
Leverskada (levertoxicitet)	Den här risken hänvisar till funktionsstörningar i levern vilka kan orsakas av inflammation eller skador på levercellerna och vilket påverkar hur väl levern fungerar. Inflammade eller skadade leverceller kan frisätta större mängder av vissa ämnen (leverenzym) än normalt till blodloppet. Det här kan mätas genom att bestämma leverenzymerna i ett blodprov. I de flesta fall ökar koncentrationen av leverenzym något under en kort tid under Kadcyła™-behandlingen utan att förorsaka några symtom. Svårgradiga leverskador kan uppkomma i sällsynta fall och symtomen kan då vara gulhet (d.v.s. ikterus, hud och ögonvitor blir gulaktiga). Någon form av levertoxicitet förekom hos ungefär 32 % av patienterna och hos 0,8 % var incidenten livshotande eller ledde till döden. För tillfället kan man inte tillförlitligt förutsäga vilka patienter som är känsliga för trastuzumab emtansinets levertoxicitet, men ålder och arvsanlag är kända riskfaktorer.	Man känner inte till metoder med vilka levertoxiciteten kan förhindras. Kadcyła™-preparatets levertoxiska effekter kan dock minskas genom att minska dosen eller genom att öka intervallet mellan doseringstidpunkterna. Läkare varnas i Kadcyła™-preparatets produktresumé för att funktionsstörningar i levern kan förekomma hos patienter som behandlas med Kadcyła™. De uppmanas undersöka patientens leverenzymkoncentration med ett blodprov innan behandlingen med Kadcyła™ inleds och före varje infusion. Om patientens blodprov påvisar en för hög koncentration av leverenzym rekommenderas att Kadcyła™-dosen minskas och att behandlingen avbryts eller avslutas helt.

Risk	Vad man vet	Möjlighet att förebygga
Utveckling av knutor i leverceller (nodulär regenerativ hyperplasi)	Den här sjukdomen är en abnormitet i levern som sällan förekommer hos patienter som behandlas med Kadcyla™. Med tiden orsakar sjukdomen symtom som till exempel uppsvälld känsla i mage, svullnad i mage som följd av ansamling av vätska eller blödningar från skadade blodkärl i matstrupe eller ändtarm. Nodulär regenerativ hyperplasi kan utvecklas som följd av en underliggande autoimmunsjukdom, inflammationssjukdom eller cancer, eller uppstå av okänd orsak. Det enda pålitliga sättet att påvisa nodulär regenerativ hyperplasi är en undersökning av levervävnaden, vilken vanligen görs genom att föra en nål genom magens hud in i levern. I alla undersökningar som gjorts med Kadcyla™-preparatet, gällande vilken cancertyp som helst, har nodulär regenerativ hyperplasi konstaterats hos fem patienter.	Man känner inte till metoder med vilka nodulär regenerativ hyperplasi kan förhindras. Läkare har informerats om att nodulär regenerativ hyperplasi ska tas i beaktande hos alla patienter som uppvisar symtom på förhöjt blodtryck i leverns blodkärl men hos vilka leverenzymkoncentrationen (transaminaskoncentrationen) är normal och vilka inte uppvisar symtom på leversjukdom i slutstadiet (levercirros). Om nodulär regenerativ hyperplasi konstateras ska Kadcyla™-behandlingen avslutas.
Svaghet i hjärtmuskeln (vänsterkammardysfunktion)	Risk för svaghet i hjärtmuskeln pekar på störningar i blodcirkulationen. Den kan i svåra fall orsaka andnöd också i vila, bröstsmärta, svullnad i vristen och armar och känslor av snabb eller oregelbunden hjärtrytm. Man vet att läkemedel som verkar via HER2-receptorn är sammankopplade med funktionsstörningar i vänstra hjärtkammaren. Andra riskfaktorer är tidigare kemoterapi med taxaner eller antracykliner, över 50 års ålder, blodtryckssjukdom som kräver behandling och svag hjärtfunktion. Någon form av funktionsstörning i hjärtat förekommer hos högst en av tio patienter som behandlas med Kadcyla™. I kliniska undersökningar av Kadcyla™-preparatet förekom dylika incidenter hos 19 av 882 patienter (ungefär 2,2 %).	Läkare varnas i Kadcyla™-preparatets produktresumé för att patienter som behandlas med Kadcyla™ kan uppvisa svaghet i hjärtmuskeln. De har uppmanats utföra undersökningar på patienten för att klargöra hjärtmuskelnns kondition innan Kadcyla™-behandlingen inleds samt regelbundet under behandlingen. Om hjärtmuskulundersökningen visar att patientens hjärta inte fungerar normalt, rekommenderas att Kadcyla™-behandlingen avbryts eller avslutas helt.

Risk	Vad man vet	Möjlighet att förebygga
Reaktion mot en Kadcyła-infusion (infusionsrelaterad reaktion)	Kadcyla™ kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner. Symtom på de här reaktionerna kan förekomma under den venösa doseringen [som infusion] av Kadcyla™-preparatet eller senare under dagen för läkemedelsdoseringen. Symtom på en dylik reaktion kan vara rodnad i ansikte och hals, frossa, feber, andnöd, lågt blodtryck, snabb hjärtrytm, akut svullnad i ansikte eller tunga eller svårigheter att svälja.	Läkare varnas i Kadcyla™-preparatets produktresumé för att svåra infusionsrelaterade reaktioner kan förekomma hos patienterna. I produktinformationen ger man också anvisningar för i vilka situationer Kadcyla™-behandlingen ska avbrytas eller avslutas på grund av en allergisk reaktion.
Allergiska reaktioner mot Kadcyla	Kadcyla™ kan orsaka allergiska reaktioner. Symtom på de här reaktionerna kan förekomma under den venösa doseringen [som infusion] av Kadcyla™-preparatet eller senare under dagen för läkemedelsdoseringen. Symtom på en dylik reaktion kan vara rodnad i ansikte och hals, frossa, feber, andnöd, lågt blodtryck, snabb hjärtrytm, akut svullnad i ansikte eller tunga eller svårigheter att svälja.	Läkare varnas i Kadcyla™-preparatets produktresumé för att svåra allergiska reaktioner kan förekomma hos patienterna. I produktinformationen ger man också anvisningar för i vilka situationer Kadcyla™-behandlingen ska avbrytas eller avslutas på grund av en allergisk reaktion.

Risk	Vad man vet	Möjlighet att förebygga
Minskat antal blodplättar (trombocytopeni)	Den här risken betyder att blodet innehåller en onormalt liten mängd blodplättar. Blodplättarna deltar i blodets koagulering. Om patienten har för lite blodplättar (trombocytopeni) kan patienten uppvisa oväntade blödningar (från till exempel slemhinnor, som blödningar från mun eller näsa) eller så kan blödningar pågå längre än normalt. Riskfaktorer är strålbehandling samt viss sorts kemoterapi. Ungefär 31 % av de patienter som behandlades med Kadcyła™ utvecklade trombocytopeni. Svår minskning av blodplättar har inte samband med svårare blödningar.	Läkare varnas i Kadcyła™-preparatets produktresumé för att blodplättarnas mängd kan minska hos patienterna. Läkare uppmanas kontrollera patientens blodprovresultat före varje Kadcyła™-dosering. Om mängden blodplättar hos patienten minskar under en viss gräns, rekommenderas att Kadcyła™-dosen minskas eller att behandlingen avbryts och återupptas först när mängden blodplättar ökat.
Nervskador i händer och fötter (perifer neuropati)	Perifer neuropati är en typ av nervskada i händer och fötter. Nervskadan varierar från milda stickningar och förändringar i känselsinnet till oreparerbara och funktionsnedsättande skador i de svåraste fallen. Vid ett tidigt stadium försvinner eller förmildras vanligen symtomen genom att förändra dosen eller avsluta behandlingen. Till riskfaktorerna hör kemoterapi. Någon form av perifer neuropati förekom hos 241 patienter (ungefär 27 % av en patientgrupps patienter som fått Kadcyła™-behandling i en klinisk undersökning).	Läkare informeras i Kadcyła™-preparatets produktresumé om att Kadcyła™-behandlingen måste avslutas tillfälligt eller dosen minskas tills dess att symtomen försvinner eller lindras ifall en patient uppvisar betydande perifer neuropati. Patienterna ska hållas under kontinuerlig klinisk kontroll så att de neurotoxiska symtomen/fynden kan observeras.

Tabell 92 Viktiga eventuella risker

Risk	Vad man vet (och orsaken till att man anser det vara en möjlig risk)
Användning under graviditet	Gravida kvinnor har inte deltagit i kliniska undersökningar av Kadcyla™-preparatet. Trastuzumab, en komponent i Kadcyla™, kan orsaka fosterskada eller fosterdöd. Djurstudier av läkemedel i klass DM1, den andra komponenten i Kadcyla™, påvisades kunna orsaka medfödda missbildningar och/eller fosterdöd. Kadcyla™ ska inte ges till gravida kvinnor. Kvinnor som blir gravida måste omedelbart kontakta läkare och informeras om risken för fosterskada. Om en gravid kvinna behandlas med Kadcyla™, rekommenderas noggrann övervakning av ett multidisciplinärt sjukvårdsteam.
Minskad fertilitet	Infertilitet är vanlig hos vuxna som överlevt cancer och risken är sammankopplad med strålbehandling och kemoterapi. Amenorré (menstruationen upphör hos kvinnor) har observerats hos en av 882 patienter i en patientgrupp som behandlats med Kadcyla™ i en klinisk undersökning.
Medicineringsfel	I en klinisk undersökning har sex patienter i misstag behandlats med fel läkemedel, antingen Kadcyla™-, HERCEPTIN- eller PERJETA-preparat. Kadcyla™-preparatets handelsförpackning (inte prövningsläkemedel) har designats för att klart kunna åtskiljas från HERCEPTIN (trastuzumab) - preparatets förpackning. Förpackningarna för de två olika styrkorna av Kadcyla™-preparatet har dessutom olika färgmärkningar för att undvika situationer där patienten i misstag får fel läkemedel eller fel dos. Hälsovårdspersonalen får också instruktionsmaterial där det berättas varför det är viktigt att säkerställa att rätt läkemedel ges.

Tabell 93 Viktig information som saknas

Risk	Vad man vet
Användning för patienter som sedan tidigare har en leverskada (användning för patienter med nedsatt leverfunktion)	Hos patienter som i kliniska undersökningar behandlats med Kadcyla™ har man observerat allvarliga funktionsstörningar i lever och galla. Kadcyla™-preparatets säkerhet och effekt har inte undersökts på patienter som redan sedan tidigare har en leverskada. Inga patienter med leverskador har deltagit i någon av de kliniska undersökningarna av Kadcyla™-preparatet, men den pågående undersökningen BO25499 görs på patienter som har lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se undersökningens uppgifter i tabell 63 och tabell 64).
Användning för patienter med svårgradig njurskada (användning för patienter med svårgradig njursvikt)	Kadcyla™-preparatet har undersökts på patienter med lindrig eller medelsvår njurskada. Resultaten från de här undersökningarna visar att om patienten har lindrig eller medelsvår njurskada utsöndras Kadcyla™ på samma sätt som hos andra patientgrupper. Begynnelsesdosen för den här patientgruppen behöver därmed inte ändras. Det finns inga uppgifter om behandling av patienter med svårgradig njurskada med Kadcyla™ och därför kan inga dosrekommendationer för den här patientgruppen ges.
Användning för patienter med hjärtsvikt (användning för patienter med vänsterkammarens ejektionsfraktion [left ventricular ejection fraction, LVEF] under 50 %)	Behandling med Kadcyla™ har inte studerats hos patienter med nedsatt hjärtfunktion.
Användning för äldre, 75 år gamla och äldre	Det finns otillräcklig information för att fastställa säkerhet och effekt av Kadcyla™ hos patienter ≥ 75 år. Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 år.
Användning för gravida kvinnor	Det finns inga data från användning av Kadcyla™ hos gravida kvinnor. Trastuzumab, en komponent i Kadcyla™, kan orsaka fosterskada eller fosterdöd. Djurstudier av läkemedel i klass DM1, den andra komponenten i Kadcyla™, påvisades kunna orsaka medfödda missbildningar och/eller fosterdöd. Kadcyla™ ska inte ges till gravida kvinnor. Kvinnor som blir gravida måste omedelbart kontakta läkare och informeras om risken för fosterskada. Om en gravid kvinna behandlas med Kadcyla™, rekommenderas noggrann övervakning av ett multidisciplinärt sjukvårdsteam. Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiva preventivmetoder under behandling med Kadcyla™ och under 6 månader efter den sista dosen av Kadcyla™. Manliga patienter eller deras kvinnliga partner ska också använda effektiv preventivmetod.
Användning för ammande kvinnor	Det är okänt om Kadcyla™ utsöndras i bröstmjolk. Kvinnor ska avbryta amningen före start av behandlingen med Kadcyla™, eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk och på grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn. Kvinnor kan påbörja amning 6 månader efter avslutad behandling.

Risk	Vad man vet
Användning för manliga patienter	En märkbar majoritet av de patienter som deltagit i de kliniska undersökningarna var kvinnor och ingen undersökning om eventuella skillnader i Kadcyla™-preparatets distribution och eliminering mellan män och kvinnor har ännu varit möjlig att göra.
Möjlig utveckling av antikroppar mot Kadcyla™	Kliniska studier har visat att vissa patienter utvecklar antikroppar mot Kadcyla™-preparatet. Antikropparna kan minska effekten av behandlingen. Den här säkerhetsfrågan kan för tillfället inte klargöras på grund av otillräckliga uppgifter.
Behandling av en patient om cancer inte tillförlitligt kan fastställas vara HER2-positiv	I de kliniska undersökningarna hade alla patienters cancer med tillförlitliga test fastställts vara HER2-positiv. Behandling av andra cancerpatienter har inte undersökts.
Förekomst och typ av funktionsstörningar i hjärtat hos patienter som tidigare behandlats med Herceptin eller Perjeta	Det är känt att läkemedel som hör till den här läkemedelsklassen kan skada hjärtat. Av säkerhetsskäl uteslöts patienter med funktionsstörningar i hjärtat från de kliniska undersökningarna. Uppgifter om biverkningar på hjärtat undersöks hos de patienter som tidigare behandlats med Herceptin eller Perjeta.

12.5.5 VI.2.5 Sammanfattning av ytterligare åtgärder för minimering av risker ur säkerhetssynpunkt

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. Förkortad version av den kallas bipacksedel som är skriven på allmänspråk. Informationen i dessa dokument utgör rutinmässiga åtgärder för minimering av risken.

Produktresumén och bipacksedeln för Kadcykla finns på det offentliga europeiska utredningsprotokollet (EPAR) för Kadcykla.

Detta läkemedel har speciella villkor eller begränsningar (ytterligare riskminimeringsåtgärder) för en säker och effektiv användning. Fullständig information om dessa villkor och nyckelbudskap för Kadcykla utbildningsmaterial finns i bilaga II av produktinformationen, som publicerats i EPAR-dokumentet för Kadcykla. Implementering av dessa beror på överenskommelsen mellan tillverkaren och den nationella läkemedelsmyndigheten i medlemslandet.

Ytterligare åtgärder för minimering av följande risker är:

Medicineringsfel

Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal

Mål och grunder

Information för hälso- och sjukvårdspersonal om eventuella risker gällande medicineringsfel med Kadcykla (trastuzumab emtansin) och Herceptin [®] (trastuzumab) samt om skillnaderna mellan dessa två produkter avseende förpackningar, beredning och administrering.
--

Detta utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla
--

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• en beskrivning av skillnaderna mellan Kadcykla och Herceptin inklusive skillnader i förpackningar för att hjälpa hälso- och sjukvårdspersonalen att undvika medicineringsfel• en produktresumé. |
|--|

12.5.6 VI.2.6 Planerad utvecklingsplan efter godkännandet för försäljning

Tabell 94 Lista över studier i den planerade utvecklingsplanen efter godkännandet för försäljning

Studie/åtgärd Typ, namn och kategori (1–3)	Mål	Säkerhetsfrågor som ska klargöras	Status (planerad/påbörjad)	Datum för leverans av mellan- eller slutrapport (planerad eller genomförd)
BO25499 En öppen fas I -studie med parallella grupper för att utvärdera farmakokinetiken hos trastuzumab emtansin på patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer och normal eller nedsatt leverfunktion	<p><u>Primärt mål</u> Utvärdering av trastuzumab emtansins och väsentliga kataboliter farmakokinetik efter en venös infusion av 3,6 mg/kg var tredje vecka hos patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer och lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion.</p> <p><u>Sekundärt mål</u> Uppskattning av säkerheten och toleransen för trastuzumab emtansin hos patienter med nedsatt leverfunktion och jämförelse av resultaten med patienter vars leverfunktion är normal.</p> <p><u>Explorativt mål</u> Undersökning av effekten av trastuzumab emtansin hos patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer och lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Levertoxicitet • Nodulär regenerativ hyperplasi • Svår levertoxicitet (svår leverskada orsakad av läkemedlet [Hy's Law -fall]) • Användning för patienter med nedsatt leverfunktion 	Studien pågår	<ul style="list-style-type: none"> • Primär analys Q2 2014 • Primär rapport av den kliniska studien (CSR) Q3 2014 • Uppföljningsanalys Q3 2014 • Uppföljningsrapport av den kliniska studien Q2 2015

Studie/åtgärd Typ, namn och kategori (1-3)	Mål	Säkerhetsfrågor som ska klargöras	Status (planerad/påbörjad)	Datum för leverans av mellan- eller slutrapport (planerad eller genomförd)
<p>TDM4874g/BO22857</p> <p>En internationell fas II - multicenterstudie för utvärdering av den kliniska säkerheten och genomförbarheten av på varandra följande behandlingar med trastuzumab emtansin och antracyclinbaserad kemoterapi som adjuvant- eller neoadjuvantbehandling hos patienter med HER2-positiv bröstcancer i tidigt stadium</p>	<p><u>Primära mål</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uppskattning av förekomsten av på förhand definierade hjärtincidenter då behandlingen med trastuzumab emtansin påbörjas efter avslutad behandling med antracyclinkemoterapi. • Utvärdering av säkerhetsprofilen för trastuzumab emtansin. <p><u>Sekundära mål</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uppskattning av säkerheten och genomförbarheten för simultan behandling med trastuzumab emtansin och strålbehandling. • Uppskattning av genomförbarheten för trastuzumab emtansin -behandlingens planerade varaktighet (högst 17 behandlingscykler). • Utvärdering av den patologiska kompletta responsen (pCR) hos patienter som behandlats med neoadjuvant innehållande trastuzumab emtansin. • Utvärdering av effekten av trastuzumab emtansin gett som adjuvantbehandling åt patienter med bröstcancer i tidigt stadium som överexpresserar/amplifierar HER-2/neu då effekten mäts som progressionsfri överlevnad (disease-free survival, DFS) 12 månader efter behandlingen för alla patienter som fått prövningsplansenlig behandling (trastuzumab emtansin eller AC/FEC, doxorubicin/cyklofosfamid/ fluorourasil/epirubicin/cyklofosfamid). 	Vänsterkammardysfunktion	Studien pågår	<ul style="list-style-type: none"> • Studieavslut juni 2013 • Slutrapport maj 2014

Studie/åtgärd Typ, namn och kategori (1-3)	Mål	Säkerhetsfrågor som ska klargöras	Status (planerad/påbörjad)	Datum för leverans av mellan- eller slutrapport (planerad eller genomförd)
	<ul style="list-style-type: none"> • Utvärdering av effekten av trastuzumab emtansin som neoadjuvantbehandling mätt som progressionsfri överlevnad för alla patienter som fick prövningsplansenlig behandling (trastuzumab emtansin följt av AC/FEC-behandling) och vars cancer opererades. Sjukdomens progressionsfria överlevnad 12 månader efter behandlingen räknas därtill separat för de patienter som uppnår pCR och för de patienter som inte uppnår pCR. <p>Explorativt mål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Undersökning av användningen av biologiska spårämnen (proBNP [hjärnans natriuretiska peptid], BNP, troponin I) för att förutsäga hjärttoxicitet. <p>För patienter som får neoadjuvantbehandling (valfri)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation mellan effekten av trastuzumab emtansin -behandlingen (mätt som patologisk respons) och tumörvävnadens spårämnen. 			

Studie/åtgärd Typ, namn och kategori (1-3)	Mål	Säkerhetsfrågor som ska klargöras	Status (planerad/påbörjad)	Datum för leverans av mellan- eller slutrapport (planerad eller genomförd)
H4621g (MotHER) Observationsstudie gällande graviditet och graviditetens utgång hos kvinnor med bröstcancer som behandlats med Herceptin eller Perjeta- och Herceptin-kombinationsterapi under graviditeten eller inom 6 månader före befruktningen.	De primära målen är att beskriva skadliga komplikationer under graviditeten som <ul style="list-style-type: none"> • brist på fostervatten • graviditetens utgång, d.v.s. födsel av levande barn, födsel av dött barn och missfall • följder för fostret/det ammande barnet, som allvarliga missbildningar, missbildningar och störningar, samt funktionella brister hos fostret eller det ammande barnet • hos barn till kvinnor med bröstcancer som behandlats med trastuzumab (i kombination med kemoterapi eller som monoterapi), med en kombination av pertuzumab och trastuzumab eller med trastuzumab emtansin då behandlingen getts under graviditeten eller inom 6 månader före befruktningen. 	Fosterskada Användning under graviditet	Pågår	<ul style="list-style-type: none"> • Ändring av prövningsplanen till att inkludera trastuzumab emtansin, maj 2013 • Årliga mellanrapporter från maj 2014 till maj 2022 • Studieavslut maj 2023 • Slutrapport maj 2024
TDM4370g/BO21977 (EMILIA)	<u>Primära mål:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Jämförelse av effekten av T-DM1 med effekten av capecitabin- och lapatinib-kombinationsterapi hos patienter med HER2-positiv, icke-resektabel, lokalt avancerad bröstcancer eller metastaserad bröstcancer mätt som progressionsfri överlevnad baserat på oberoende bedömning av tumören. • Jämförelse av effekten av T-DM1 med effekten av capecitabin- och lapatinib-kombinationsterapi hos patienter med HER2-positiv, icke-resektabel, lokalt avancerad bröstcancer eller metastaserad bröstcancer mätt som totalöverlevnad (overall survival, OS), och uppskattning av överlevnadstalen i båda behandlingsgrupperna vid definierade tidpunkter (1 år och 2 år) så som är ändamålsenligt. • Uppskattning av säkerheten hos T-DM1 i relation till säkerheten hos kombinationsterapi med capecitabin och lapatinib. 	Säkerhet hos äldre patienter	Pågår	<ul style="list-style-type: none"> • Studieavslut maj 2014 • Klinisk studierapport i november 2014

Studie/åtgärd Typ, namn och kategori (1-3))	Mål	Säkerhetsfrågor som ska klargöras	Status (planerad/påbörjad)	Datum för leverans av mellan- eller slutrapport (planerad eller genomförd)
TDM4788g/BO22589 (MARIANNE)	<p>Primära mål:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jämförelse av effekten av en kombination av T-DM1 och pertuzumab och/eller en kombination av T-DM1 och pertuzumab/placebo med effekten av en kombination av trastuzumab och docetaxel/paklitaxel hos patienter med HER2-positiv, progressiv eller recidiverad, lokalt avancerad bröstcancer eller tidigare obehandlad metastaserad bröstcancer baserat på en bedömning av tumören gjord av en oberoende granskningskommitté (Independent review facility, IRF). Jämförelse av säkerheten hos en kombination av T-DM1 och pertuzumab samt T-DM1 och pertuzumab/placebo med säkerheten hos en kombination av trastuzumab och docetaxel eller paklitaxel hos den ovan nämnda patientgruppen. Utföring av <i>post-hoc</i>-analys av säkerhetsuppgifter från de patienter som tidigare hade behandlats med trastuzumab. 	<p>Vänsterkammardysfunktion</p> <p>Säkerhet hos äldre patienter</p> <p>Bildning av antikroppar</p>	Pågår	<ul style="list-style-type: none"> Primär analys Q3 2014 Primär rapport av den kliniska studien (CSR) Q1 2015 Studieavslut april 2016 Slutrapport april 2017

Studie/åtgärd Typ, namn och kategori (1-3)	Mål	Säkerhetsfrågor som ska klargöras	Status (planerad/påbörjad)	Datum för leverans av mellan- eller slutrapport (planerad eller genomförd)
TDM4997g/BO25734 (TH3RESA)	Evaluering av effekten av behandling med trastuzumab emtansin och en av läkare vald behandling hos patienter med HER2-positiv, metastaserad bröstcancer vars sjukdom har avancerat efter åtminstone två HER2-riktade behandlingar, inklusive trastuzumab och lapatinib, då patients sjukdom är metastaserad eller icke-resektabel, lokalt avancerad/recidiverad och då effekten mäts som sjukdomens progressionsfria överlevnad och totalöverlevnad.	Vänsterkammardysfunktion Säkerhet hos äldre patienter	Pågår	<ul style="list-style-type: none"> • Primär analys juni 2013 • Primär rapport av den kliniska studien juli 2014 • Slutanalys augusti 2015 • Slutrapport av den kliniska studien augusti 2016

Studie/åtgärd Typ, namn och kategori (1-3)	Mål	Säkerhetsfrågor som ska klargöras	Status (planerad/påbörjad)	Datum för leverans av mellan- eller slutrapport (planerad eller genomförd)
MO28231 (KAMILLA)	<p><u>Primärt mål</u></p> <p>Evaluering av säkerhet och tolerabilitet av trastuzumab emtansin.</p> <p><u>Sekundära mål</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfri överlevnad (Progression Free Survival, PFS) • Totalöverlevnad (Overall survival, OS) • Objektiv responsfrekvens (Overall response rate, ORR) • Kliniska nyttan (Clinical Benefit Rate, CBR) • Duration för respons (Duration of Response, DoR) • Tid för respons (Time to Response, TTR) <p>Målet för farmakoekonomisk resultat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Användning av hälsovårdsresurser 	<p>Vänsterkammardysfunktion</p> <p>Säkerhet hos äldre patienter</p> <p>Användning av en icke-validerad HER2-test</p>	Planerad	<ul style="list-style-type: none"> • Slutanalys Q4 2016 • Slutrapport av den kliniska studien Q4 2017

Studie/åtgärd Typ, namn och kategori (1-3)	Mål	Säkerhetsfrågor som ska klargöras	Status (planerad/påbörjad)	Datum för leverans av mellan- eller slutrapport (planerad eller genomförd)
BO27938 (KATHERINE)	<p>Mål</p> <ul style="list-style-type: none"> Jämförelse av invasiv progressionsfri överlevnad hos patienter med kvarbliven invasiv bröstcancer efter behandling med preoperativ kemoterapi och HER2-riktad behandling, inklusive trastuzumab, varefter patienten opererades. Jämförelse mellan två behandlingsgrupper. Studiens sekundära effektmått är: jämförelse av hjärtsäkerhet mellan de två behandlingsgrupperna 	<p>Vänsterkammardysfunktion</p> <p>Säkerhet hos äldre patienter</p> <p>Bildning av antikroppar</p>	Pågår	<ul style="list-style-type: none"> Studiestart april 2013 Primär analys Q3 2018 Primär rapport av den kliniska studien Q4 2018 Slutanalys Q2 2023 Slutrapport av den kliniska studien Q3 2023
BO28407 (KAITLIN, planerad)	<p><u>Bröstcancer i tidigt stadium – adjuvant</u></p> <p>Ännu inte bestämd.</p>	<p>Vänsterkammardysfunktion</p> <p>Säkerhet hos äldre patienter</p> <p>Bildning av antikroppar</p>	Planerad	<ul style="list-style-type: none"> Ännu inte bestämd
BO28408 (KRISTINE, planerad)	<p><u>Bröstcancer i tidigt stadium – neoadjuvant</u></p> <p>Ännu inte bestämd.</p>	<p>Vänsterkammardysfunktion</p> <p>Säkerhet hos äldre patienter</p> <p>Bildning av antikroppar</p>	Planerad	<ul style="list-style-type: none"> Ännu inte bestämd

Studie/åtgärd Typ, namn och kategori (1-3)	Mål	Säkerhetsfrågor som ska klargöras	Status (planerad/påbörjad)	Datum för leverans av mellan- eller slutrapport (planerad eller genomförd)
YO28405	<u>Primära mål:</u> <ul style="list-style-type: none"> Jämförelse av effekten hos trastuzumab emtansin och en kombination av trastuzumab och docetaxel hos patienter med HER2-positiv, progressiv eller recidiverad, icke-resektabel, lokalt avancerad och/eller metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats med kemoterapi eller HER2-riktad behandling för metastaserad bröstcancer. Jämförelse av säkerheten hos trastuzumab emtansin med säkerheten hos en kombination av trastuzumab och docetaxel. 	Säkerhet hos äldre patienter	Planerad	
Utvärdering av effekten av förbättrande och förebyggande åtgärder	Farmakovigilansaktiviteter	Signaler eller förändringar i förekomsten/allvarlighetsgraden av biverkningar	Pågår	<ul style="list-style-type: none"> Februari 2014 samt månatliga uppdateringar

12.5.6.1 Studier som utgör ett villkor för godkännande för försäljning

Inget av de ovan nämnda studier utgör ett villkor för godkännande för försäljning.

12.5.7 VI.2.7 Sammanfattning av förändringar i riskhanteringsplanen över tid

Ej tillämplig: riskhanteringsplanen är ännu inte godkänd.